

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-253965

(43) Date of publication of application : 09.09.1992

(51)Int.Cl.

C07D233/44

C07D239/12

(21)Application number : 03-035019

(71)Applicant : NIPPON CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 06.02.1991

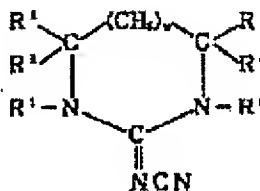
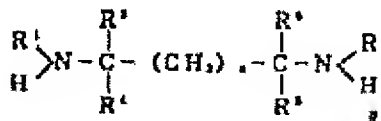
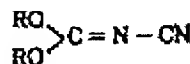
(72)Inventor: KAMEI KAZUO  
TAKADA MASARO  
NABEKAWA SHUKICHI

## (54) PRODUCTION OF CYANOIMINO-SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUND

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To readily obtain the subject cyanoimino-substituted heterocyclic compounds useful as medical drugs, etc., without industrial pollution in a mild condition by reacting an N-cyanoiminodialkyl (or diphenyl) carbonate with an alkylene diamine.

**CONSTITUTION:** A compound of formula I (R is 1-6C lower alkyl or phenyl) is reacted with a compound of formula II (R1 and R2 are H, 1-18C alkyl, phenyl, benzyl, etc.; R3 to R6 are H or 1-5C alkyl; n 15 0 or 1) to obtain the objective compound of formula III. The above-mentioned reaction is carried out in a condition where the ratio of the compound of formula II to the compound of formula I is specified to (formula II)/(formula I)=0.5-1.5, preferably 0.8-1.2. This production method is free from a malodorous raw material compound, by-production of mercaptan, etc.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-253965

(43) 公開日 平成4年(1992)9月9日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 233/44		7252-4C		
239/12		7038-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

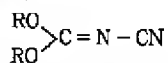
(21) 出願番号	特願平3-35019	(71) 出願人	000230593 日本化学工業株式会社 東京都江東区亀戸9丁目15番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)2月6日	(72) 発明者	亀井 計夫 東京都江東区亀戸9丁目15番1号 日本化学工業株式会社研究開発本部内
		(72) 発明者	高田 正郎 東京都江東区亀戸9丁目15番1号 日本化学工業株式会社研究開発本部内
		(72) 発明者	奈部川 修吉 東京都江東区亀戸9丁目15番1号 日本化学工業株式会社研究開発本部内
		(74) 代理人	弁理士 豊田 善雄 (外1名)

(54) 【発明の名称】 シアノイミノ置換複素環化合物の製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

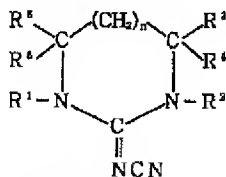
【目的】 悪臭性物質の使用及び副生なしに容易にシアノイミノ置換複素環化合物の製造方法を提供する。

【構成】

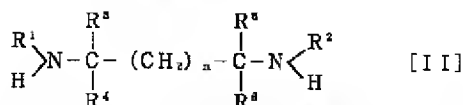


[I]

(式中、Rは低級アルキル基、フェニル基を示す) で表\*

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は水素、アルキル基など、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素、アルキル基を示し、nは0ま

\*わされるN-シアノイミノジアルキル(またはジフェニル)カーボネート類と、



で表わされるアルキレンジアミン類とを反応させることによってシアノイミノ置換複素環化合物

[I I I]

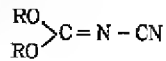
たは1を示す)を製造する。

1

2

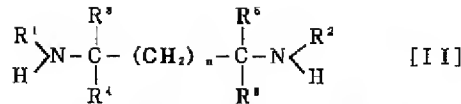
【特許請求の範囲】

【請求項1】



[I]

\* (式中、RはC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>の低級アルキル基、フェニル基を示す。) で表わされるN-シアノイミノジアルキル (またはジフェニル) カーボネート類と、

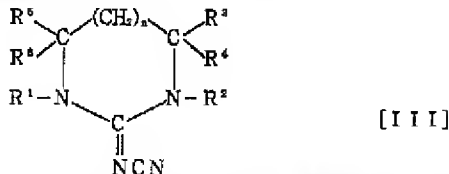


式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>の同種または異種の直鎖状或いは分枝鎖状の置換または非置換のアルキル基、同種または異種の置換または非置換のフェニル基、ベンジル基、及びC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアシル基を示す。

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>の同種または異種のアルキル基を示す。

nは0または1を示す。

で表わされるアルキレンジアミン類とを反応させることを特徴とする



(式中、R<sup>1</sup>~R<sup>6</sup>およびnは前記同義語を示す。) で表わされるシアノイミノ置換複素環化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はシアノイミノ置換複素環化合物の新規な製造方法に関するものであって、この化※

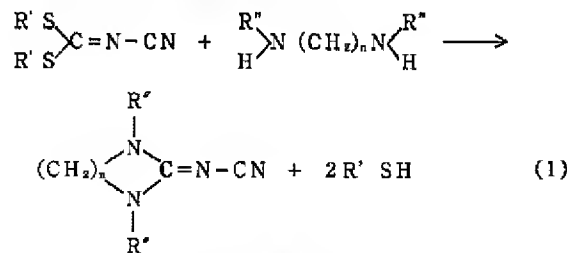
※化合物は医薬、農業、染料、樹脂等の中間原料として活用が広く産業上利用価値のある有用なものである。

【0002】

【従来の技術】 特開昭48-91064号公報、特開昭62-207266号公報及びJ. Org. Chem., vol 38, No. 1, 155~156 (1973) 等に記載されているN-シアノイミノ置換複素環化合物の製造方法は、下記反応式(1)で示されるように、原料N-シアノイミノジアルキルジチオカーボネートとアルキレンジアミンの縮合を骨子としている。

【0003】

【式1】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はアルキル基、n=2~3を示す。)

【0004】

★される如く、

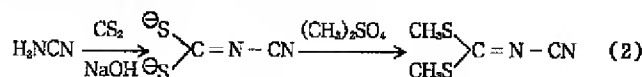
【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来技

【0005】

術の製造方法で使用する原料化合物N-シアノイミノ

【式2】

ジアルキルジチオカーボネートは下記反応式(2)で示★



シアナミッドに二硫化炭素を反応し更にジメチル硫酸でメチル化して製造されるが、二硫化炭素及び生成したN-シアノイミノジアルキルジチオカーボネートの悪臭性物質の取扱い、更には反応式(1)にて副生したメルカプタン類の悪臭性物質の取扱い等工業生産には容易でなく、種々の困難を伴い、産業上有利な方法とは言えな

い。

【0006】 本発明の目的は、悪臭性物質の使用及び副生なしに容易にシアノイミノ置換複素環化合物の製造方法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段及び作用】 本発明者等は、

上述した様な従来技術に鑑みて研究を行った結果、従来技術で使用される原料化合物N-シアノイミノジアルキルジチオカーボネートの変りにN-シアノイミノジアルキル（またはジフェニル）カーボネートを用いることで、脱メルカプタン反応を脱アルコール（または脱フェノール）類で容易に製造出来る文献未記載の新規反応を見出し本発明に至った。

【0008】即ち、本発明のシアノイミノ置換複素環化合物の製造方法は、

\* 【0009】

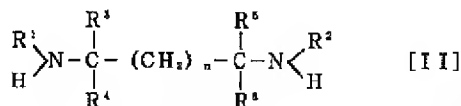
【化1】



（式中、RはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>の低級アルキル基、フェニル基を示す。）で表わされるN-シアノイミノジアルキル（またはジフェニル）カーボネート類と、

【0010】

【化2】



式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>の同種または異種の直鎖状または分枝鎖状の置換または非置換のアルキル基、同種または異種の置換または非置換のフェニル基、ベンジル基、及びC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアシル基を示す。

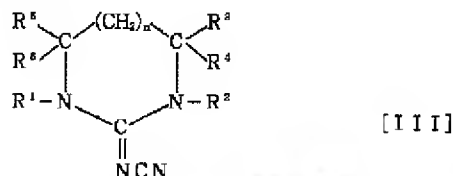
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>の同種または異種のアルキル基を示す。

nは0または1を示す。

で表わされるアルキレンジアミン類とを反応させることによって、

【0011】

【化3】



（式中、R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>およびnは前記同義語を示す。）で表わされるシアノイミノ置換複素環化合物を製造することを特徴とするものである。

【0012】本発明のシアノイミノ置換複素環化合物はもとより、原料化合物N-シアノイミノジアルキルジチオカーボネートの変りに用いるN-シアノイミノジアルキル（またはジフェニル）カーボネート類は悪臭性がなく、アルキレンジアミン類との反応で得られるシアノイミノ置換複素環化合物も、副生する脱アルコール、脱フェノール類もメルカプタンの様な悪臭はなく、工業生産も容易で大量生産にも好ましく、従来の問題を一気に解決した有意な製造方法である。

【0013】本発明の製造方法の骨子は上述の通りであ

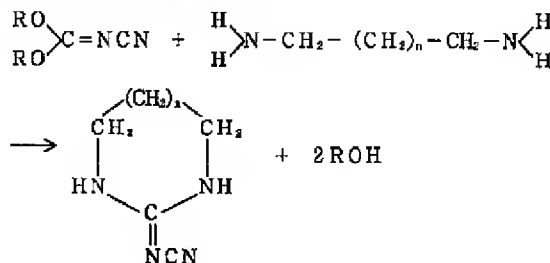
るが、本発明の目的物であるシアノイミノ置換複素環化合物として、これのN-置換体（R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子でないもの）を製造するには次の2通りの方法がある。

【0014】即ち、一つはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の置換基を規定する場合、式【11】で表わされるアルキレンジアミン類のR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>を規定したものを使用して式【1】で表わされるカーボネート類と反応させることによってN-シアノイミノ置換複素環化合物を得る方法である。

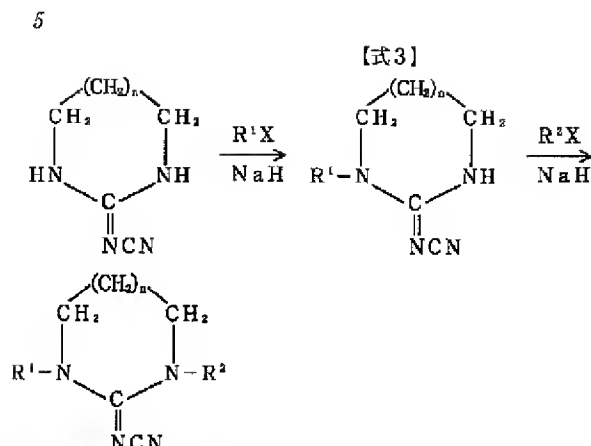
【0015】他の一つは式【11】で表わされるアルキレンジアミン類の中でR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子であるアルキレンジアミン（例えばエチレンジアミン、プロピレンジアミンなど）を使用して式【1】で表わされるカーボネート類と反応させることによってR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が水素原子であるシアノイミノ置換複素環化合物を得、次いで公知の方法（特開昭63-156786号公報、特開昭62-81382号公報等）によりR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>を規定の置換基であるハロゲン化物を用いてN-シアノイミノ置換複素環化合物を得る方法である。反応式で示せば次の通りである。

【0016】

【式2】



[0017]



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $n$ は前記同義語を示し、 $\text{X}$ はハロゲン原子を示す。)このように本発明において $\text{N}$ -シアノイミノ置換複素環化合物の製造方法として、あらかじめ $\text{N}$ -置換化合物を製造する場合と、後に $\text{N}$ -置換化合物とする場合があるが、これらの方法は式[11]で表わされるアルキレンジアミン類の $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 置換体が経済的に容易に入手可能か否かによって経済的有意性がきまる。

[0018]また原料化合物式[1]で表わされる $\text{N}$ -シアノイミノジアルキル(またはジフェニル)カーボネートは、反応させる式[11]で表わされるアルキレンジアミン類との反応温度、生成物、副生物(アルコール類或はフェノール類)等の分離、単離等の容易性、コストの経済性等によって、 $\text{N}$ -シアノイミノジアルキルカーボネートを用いるか、 $\text{N}$ -シアノイミノジフェニルカーボネートを用いるかを選択すればよい。いずれも脱アルコール乃至脱フェノールで生成物に置換されるアルキル基、フェニル基ではない。

[0019]本発明は原料化合物式[1]と式[11]の量を一定の割合に特定することにより反応を行うことが望ましく、その割合をモル比で示すと[11]/[1]=0.5~1.5好ましくは0.8~1.2用いることが望ましい。

[0020]本発明の原料として使用される式[1]で表わされる $\text{N}$ -シアノイミノジアルキル(またはジフェニル)カーボネート類の代表的化合物例としては、 $\text{N}$ -シアノイミノジメチルカーボネート、 $\text{N}$ -シアノイミノジエチルカーボネート、 $\text{N}$ -シアノイミノジ-1-プロピルカーボネート、 $\text{N}$ -シアノイミノジ- $n$ -ブチルカーボネート、 $\text{N}$ -シアノイミノジフェニルカーボネート、などがあり、これらに限定するものではない。

[0021]またもう一方の原料である式[11]で表わされるアルキレンジアミン類の具体的化合物例としては、エチレンジアミン、1,2-プロピレンジアミン、1,3-プロピレンジアミン、1,3-ジアミノブタン、2,3-ジアミノブタン、2,4-ジアミノペンタン、 $\text{N}$ -メチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジメチル

エチレンジアミン、 $\text{N}$ -エチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -メチル、 $\text{N}'$ -エチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジエチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -イソプロピルエチレンジアミン、 $\text{N}$ - $n$ -ブチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジ- $n$ -ブチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -オクチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -デシルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -オクタデシルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -フェニルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジフェニルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -ベンジルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジベンジルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -アセチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジアセチルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -プロピオニルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジプロピオニルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -ブチリルエチレンジアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}'$ -ジブチリルエチレンジアミン、 $\text{N}$ -ヘキサノイルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミノプロピルアミンなどがあり、これらに限定するものでない。

[0022]次に原料化合物式[1]と式[11]との反応は、溶媒中で反応させることが望ましいが、原料化合物式[1]と式[11]が互いに溶け合う液体の場合、或は一方が液体でスラリー反応が可能な場合等には無溶媒反応でもかまわない。

[0023]使用する溶媒は一般的に反応に関与しない不活性溶媒であれば使用可能であるが、例えば、炭化水素系溶媒としてはヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ハロゲン化炭化水素系溶媒としてはメチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクレン、クロロベンゼン、エーテル系溶媒としてはジエチルエーテル、メチルエチルエーテル、ジ-1-プロピルエーテル、ジ- $n$ -ブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アルコール系溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、ケトン系溶媒としてはアセトン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、ニトリル系溶媒としてはアセトニトリル、プロピオニトリル、アクリルニトリル、その他ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよび水等の溶媒が挙げられる。

[0024]反応温度は各種原料化合物の種類によって

一定ではないが、通常、溶媒の還流下で室温～200℃の温度範囲にて数時間から数拾時間行なわれる。

【0025】なお、本発明による反応は不活性ガス気流下で行なってもよいし、常圧、加圧、減圧のいずれの反応下でもよく、限定されるものではない。また、より反応を円滑に進めるために、各種閉環反応に使用される触媒を利用してよい。

【0026】次に実施例を示し本発明をさらに具体的に説明する。

【0027】

【実施例】実施例1 2-シアノイミノイミダゾリジンの製造

エチレンジアミン6.01g (0.10M) をメタノール80mlに溶解し、O、O-ジメチル-N-シアノイミノカーボネート11.41g (0.10M) をメタノール40mlに溶かした溶液を室温下、攪拌しながら少しずつ滴下した。直ちに白色結晶が生成しスラリー状になるがそのまま加熱し40℃に約2時間攪拌した。反応終了後、氷水で冷却し、結晶をコ別し、メタノールで洗浄、乾燥すると、目的物の2-シアノイミノイミダゾリジン8.10g (収率73.6%) が白色結晶として得られた。融点210℃

10

20

\*

\*【0028】実施例2 1-メチル-2-シアノイミノイミダゾリジンの製造

O、O-ジエチル-N-シアノイミノカーボネート14.22g (0.10M) をエタノール80mlに溶解し、N-モノメチルエチレンジアミン7.41g (0.10M) を加え、約3時間攪拌しながら加熱・還流した。反応終了後、減圧下で反応液を約1/3量に濃縮し、氷水で冷却すると目的物が結晶となって沈澱するので、これをコ別し冷メタノールで洗浄後乾燥すると、1-メチル-2-シアノイミノイミダゾリジン9.78g (収率78.8%) が白色結晶として得られた。融点138～139℃

【0029】実施例3～17 2-シアノイミノ置換イミダゾリジンの製造

実施例1と同様の操作で、式[I]で表わされる原料化合物のRはメチル基を用い、式[II]で表わされる原料化合物のnは0、R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>は下記表1に示した置換基を用いて、式[III]で表わされる2-シアノイミノ置換イミダゾリジンを製造した。

【0030】

【表1】

実施例 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	融点℃
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	108～109
4	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H	H	62
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	95～96
6	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H	油状
7	HO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	122～123
8	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H	H	177～178
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	140～141
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	136～138
11	4-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	H	222～224
12	4-CH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	H	201～202
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	H	H	H	H	H	209～211
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	94～95
15	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	H	153～155
16	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	131
17	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	H	221～222

【0031】実施例18～25 2-シアノイミノ置換イミダゾリジンの製造

実施例2と同様の操作で、式[I]で表わされる原料化合物のRはエチル基を用い、式[II]で表わされる原料化合物のnは0、R<sup>1</sup>～R<sup>6</sup>は下記表2に示した置換基

を用いて、式[III]で表わされる2-シアノイミノ置換イミダゾリジンを製造した。

【0032】

【表2】

9

10

実施例 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	融点°C
18	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	235~237
19	n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	51~52
20	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	177~178
21	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	92~94
22	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	136~137
23	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	111~112
24	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	115~116
25	i-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> CO	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	-

【0033】実施例26~34 2-シアノイミノ-置換ヘキサヒドロピリミジンの製造 \*を用いて、式【I I I】で表わされる2-シアノイミノ置換ヘキサヒドロピリミジンを製造した。

実施例1と同様の操作で、式【I】で表わされる原料化合物のRはメチル基を用い、式【I I】で表わされる原料化合物のnは1、R<sup>1</sup>~R<sup>6</sup>は下記表3に示した置換基\*

【0034】

【表3】

実施例 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	融点°C
26	H	H	H	H	H	H	189~190
27	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	158
28	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	120
29	i-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	H	H	H	H	135~136
30	n-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	101~103
31	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	166~167
32	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	164~166
33	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	96~98
34	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	H	H	274

【0035】

【発明の効果】出発原料化合物が従来技術のN-シアノイミノジアルキルジチオカーボネートの代りに、本発明はN-シアノイミノジアルキル（又はジフェニル）カー

ボネートを用いることによって、悪臭物質の原料化合物及び反応で副生されるメルカプタン等の取扱いがないため、産業公害上の問題がない。また、反応条件も温和で工業生産の容易な産業利用価値の高いものである。

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開  
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭56—164184

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和56年(1981)12月17日  
 C 07 D 401/04 6580—4C  
 405/14 6580—4C 発明の数 1  
 // A 61 K 31/445 審査請求 未請求  
 31/505 ABU  
 (C 07 D 401/04  
 211/00  
 235/00 )  
 (C 07 D 401/04  
 211/00  
 239/00 ) ※ (全 10 頁)

⑮ 新規なピペリジン誘導体

町田市成瀬台 2—13—24

⑯ 出 願 人 協和醗酵工業株式会社

⑰ 特 願 昭55—66532

東京都千代田区大手町 1 丁目 6  
 番 1 号

⑱ 出 願 昭55(1980) 5 月 21 日

⑲ 発 明 者 寺西正行

最終頁に続く

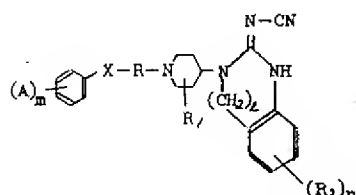
明 細 書

1. 発明の名称

新規なピペリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 [ I ]



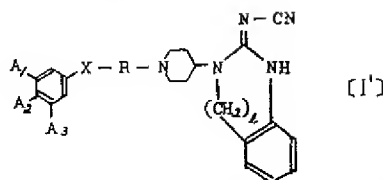
(式中、 $m$ は0または1である。 $n$ は0または1—4の整数である。 $A$ はヒドロキシル基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基、スルファモイル基、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノスル

ホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチル基である。 $m$ が2以上の場合、 $A$ は同一もしくは異なつた基であり、また2個の $A$ が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。 $X$ は酸素原子イオウ原子、カルボニル基、ヒドロキシメチレン基またはメチレン基である。 $R$ は炭素原子1—4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル置換基を有する炭素原子1—4個の直鎖アルキレン基である。 $R_1$ は水素原子または低級アルキル基である。 $n$ は0または1—4の整数である。 $R_2$ はヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。 $n$ が2以上の場合、 $R_2$ は同一もしくは異なつた基であり、また2個の $R_2$ が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。)で示されるピペリジン誘導体およびその薬理的



に許容される酸付加塩。

(2) 一般式〔I'〕



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ は同一もしくは異なつた基であつて、水素原子またはAと同族である。 $X$ 、 $R$ および $\ell$ は前記と同族である。)で示される特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3)  $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ の2つ以上が低級アルコキシ基で残りが水素原子である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(4)  $A_1$ 、 $A_2$ および $A_3$ のうち2つの基が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成し、他の基が水素原子である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(5)  $X$ がカルボニル基またはヒドロキシメチレ

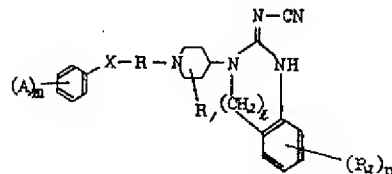
アミノ基、スルファモイル基、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノスルホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチル基である。 $m$ が2以上の場合、 $A$ は同一もしくは異なつた基であり、また2個の $A$ が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。 $X$ は炭素原子、イオウ原子、カルボニル基、ヒドロキシメチレン基またはメチレン基である。 $R$ は炭素原子/−4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル置換基を有する炭素原子/−4個の直鎖アルキレン基である。 $R_1$ は水素原子または低級アルキル基である。 $n$ は0または1−4の整数である。 $R_2$ はヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。 $n$ が2以上の場合、 $R_2$ は同一もしくは異なつた基であり、また2個の $R_2$ が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。)で示されるピペリジ

ン基である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(6)  $R$ がメチレン基または低級アルキル置換メチレン基である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

#### 1 発明の詳細な説明

本発明は新規なピペリジン誘導体およびその酸付加塩に関する。さらに詳しくは本発明は一般式〔I〕



(式中、 $\ell$ は0または1である。 $m$ は0または1−5の整数である。 $A$ はヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アル

ン誘導体(以下、化合物〔I〕)という。他の式番の化合物についても同様)およびその薬理的に許容される酸付加塩に関する。

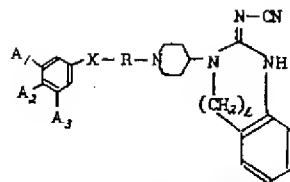
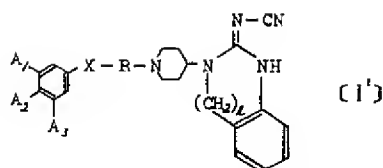
化合物〔I〕はすべての光学異性体を含むものとする。

化合物〔I〕の薬理的に許容される酸付加塩としては種々の無機酸との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩など、種々の有機酸との塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シユウ酸塩、グリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンジスルホン酸塩、 $\alpha$ , $\beta$ -エタンジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

本発明の化合物はすぐれた薬理活性特に降圧作用を有し医薬品として有用なものである。

化合物〔I〕中特に好適なものは次の一般式〔I'〕で示される。

## 第 1 表



(式中  $A_1$ 、 $A_2$  および  $A_3$  は同一もしくは異なる  
 基であつて、水素原子または  $H$  と同義である。  
 $X$ 、 $R$  および  $z$  は前記と同義である。

化合物〔1〕の代表例を第1表に示す。また  
 それらの化合物の物性値を第1表および第2表  
 に示す。

化合物 番号	化 合 物						形態	融点 ( $^{\circ}C$ )
	$A_1$	$A_2$	$A_3$	X	R	z		
1			H			1	遊離	200 ~202
2			H			1	1	202 ~204
3			H			1	1	195~ 198
4						1	1	185 ~187
5						1	1	193 ~195
6			H			0	1	196 ~198
7			H			0	1	137 ~139

第2表 化合物の物性値(化合物番号及び化合物の形態  
 は第1表のものと同一である。)

化合物 番号	化 合 物						形態	融点 ( $^{\circ}C$ )
	$A_1$	$A_2$	$A_3$	X	R	z		
8			H			1	遊離	239 ~241
9			H			1	1	249 ~251
10			H			1	1	247 ~249
11						1	1	218 ~220
12						1	1	252 ~254
13			H			0	1	232 ~233.5
14			H			0	1	218 ~219

化合物 番号	赤外線吸収スペクトル (KBr, $cm^{-1}$ )	核磁気共鳴スペクトル	
		測定溶媒	$\delta$ (ppm)
1	2300, 1678, 1623, 1588	$CDCl_3$	1.4~3.4, 3.76, 4.2~4.9, 4.4 6.05, 6.7~7.8, 8.65
2	2320, 1685, 1628, 1590	$CDCl_3$	1.4~3.4, 3.79, 3.95, 4.2~4.8 4.4, 6.7~7.8, 8.74
3	2300, 1660, 1628, 1588	$CDCl_3$	1.25, 1.4~3.4, 3.94, 4.0~4.6 4.34, 6.8~7.9, 8.4
4	2300, 1688~ 1678, 1624, 1588	$CDCl_3$	1.4~3.4, 3.78, 3.88, 4.2~4.8 4.36, 6.8~7.2, 8.95
5	2300, 1670, 1624, 1585	$CDCl_3$	1.3, 1.4~3.4, 3.95, 4.0~4.6 4.38, 6.8~7.6, 8.62
6	2300, 1674, 1625, 1601	$CDCl_3$	1.4~4.2, 4.3~4.9, 6.2, 6.9~8.0
7	2300, 1680 1626, 1601	$CDCl_3$	1.3~4.1, 3.9, 4.0, 4.3~4.9, 6.8 ~8.0
8	2300, 1630 1590	$d_4$ -DMSO	1.3~3.4, 4.0~5.0, 4.39, 5.85 6.6~7.4, 9.92
9	2300, 1630 1589	$CDCl_3$	1.4~4.0, 3.85, 3.90, 6.6~7.4 8.90

化合物 番号	赤外吸収スペクトル [KBr, cm <sup>-1</sup> ]	核磁気共鳴スペクトル	
		測定溶媒	$\delta$ (ppm)
10	2301, 1628, 1590	$\delta_6$ -DMSO + CD <sub>3</sub> OD	0.75, 1.4~3.4, 3.80, 3.90 4.1~5.0, 6.6~7.4
11	2300, 1628, 1589	CDCl <sub>3</sub>	1.4~4.0, 3.8, 3.85, 4.1~4.8 4.35, 6.59, 6.8~7.33, 8.96
12	2301, 1628, 1589	CDCl <sub>3</sub>	0.8, 1.4~4.0, 3.8, 3.85, 4.0~4.8 4.41, 6.6, 6.8~7.33, 9.00
13	2300, 1629 1601	CDCl <sub>3</sub> + CD <sub>3</sub> OD	1.7~5.0, 6.0, 6.8~7.8
14	2300, 1628 1601	CDCl <sub>3</sub>	1.6~5.0, 3.88, 3.91, 6.8~7.8

次に化合物〔Ⅰ〕の血圧降下作用を実験例により説明する。

#### 実験例

本実験は Spontaneously Hypertensive rats (SHR) Guidelines for Breeding, Care and Use (SHR協賛会発行)(1976) // 頁に記載の方法に準じて行つた。

実験動物は自然発症高血圧ラット (SHR) (15

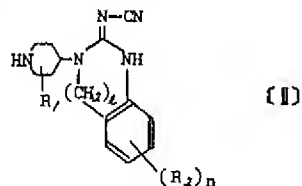
週令、血圧180 mmHg以上のもの)を1群5匹として用いた。薬物は0.3% (w/v) CMC水溶液に3mg/mlになるように懸濁し、ラットに1ml/100g体重の量で経口投与した(30mg/kg投与)。血圧変化を尾動脈プレテスマグラフィ法(上記文献参照)で測定した。投与前値に対する投与後の最大血圧降下度(mmHg)を第3表に示す。

第 3 表

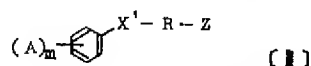
化合物 番号	血圧降下 (mmHg)	化合物 番号	血圧降下 (mmHg)
1	14	8	38
2	23	9	32
3	38	10	37
4	18	11	40
5	8	12	33
6	25	13	19
7	31	14	23

次に化合物〔Ⅰ〕の製造法について説明する。

化合物〔Ⅰ〕は一般式〔Ⅱ〕



(式中n, 6, R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前記と同義である)  
で示されるビペリジン誘導体と一般式〔Ⅱ〕



(式中A, m及びRは前記と同義であり、X'は酸素原子、イオウ原子、カルボニル基又はメチレン基であり、Zはハロゲン又は脱離性基である。)で示される化合物とを不活性溶媒中で反応させ、ついで必要に応じ反応生成物をさらに還元し、また必要に応じ保護基を脱離することにより得ることができる。

化合物〔Ⅱ〕のZの定義においてハロゲン原

子としては塩素、臭素又はヨウ素が脱離性基としてはアルキルスルホニルオキシ基(例えばメタンスルホニルオキシなど)、アリールスルホニルオキシ基(例えばベンゼンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニルオキシなど)などがあげられる。不活性溶媒としてはケトン(例えばアセトンなど)、ハロゲン化炭化水素(例えばクロロホルム、メチレンクロライドなど)、アミド(例えばジメチルホルムアミドなど)、置換もしくは非置換芳香族炭化水素(例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼンなど)、低級アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど)などが単独もしくは組合わせて用いられる。反応は交換される基Zの反応性に応じて0~150℃の範囲で好ましくは室温ないし使用した溶媒の沸点の間で実施される。反応は通常30分~48時間で終了する。

上記反応を塩基の存在下に実施すれば一般に反応をより円滑に進めることができる。使用される塩基としては低級アルコラート(例えば

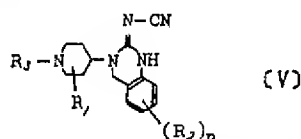
ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)、水酸化アルカリ(例えば水酸化ナトリウムなど)、炭酸アルカリ(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、第3級アミン(例えばトリエチルアミン、ピリジンなど)などがあげられる。

使用する塩基の量は化合物〔Ⅱ〕に対して1.0～1.2倍当量(化合物〔Ⅱ〕の酸付加塩を用いる場合は酸を中和するのに必要な塩基を余分に要することはもちろんである。)くらいが適当である。またヨウ化カリウム等の反応促進剤の使用も反応の円滑な進行のため好適である。

$R_2$ および $n$ のいずれかがヒドロキシル基、アミノ基または低級アルキルアミノ基である場合には、これらの置換基を予め公知の方法で保護した後に反応せしめ、反応後常法により保護基を除去し目的物を得ることができる。

$X'$ がカルボニルである場合には得られた生成物を更に還元して $X$ がヒドロキシメチレンである化合物〔Ⅰ〕に導くことができる。

ルボネート( $\text{CH}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}-\text{CN}$ )を反応させることによつて 式〔V〕



(式中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $n$ は前記と同義である。)

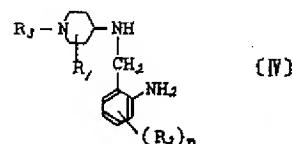
であらわされる化合物を製造する。当反応は室温から150℃の間で行なわれる。化合物〔IV〕とジメチル-N-シアノジチオイミノカルボネートとのモル比は等モル程度が好ましい。反応時間は通常2～24時間程度である。反応溶媒としてはアルコール類(たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、ジオキサン、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。

化合物〔IV〕において $R_2$ (アミノ基の保護基)の例としてはアシル基(例えばアセチル、ベ

当反応はメタノール、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール中、 $X$ がカルボニルである化合物〔Ⅰ〕と金属元素錯化合物(例えばソジウムボロハイドライドなど)とを-10～100℃、好ましくは0℃でないし使用した溶媒の沸点の範囲で反応させることにより行なわれる。反応は通常30分～45時間で終了する。化合物〔Ⅰ〕の合成原料である化合物〔Ⅱ〕も新規化合物である。式〔Ⅱ〕の化合物の製造法は式〔Ⅰ〕における $\kappa$ の数によつて異なる。

Ⅰ) 式〔Ⅱ〕における $\kappa=1$ の場合(化合物〔Ⅱ-1〕とする)

式〔IV〕



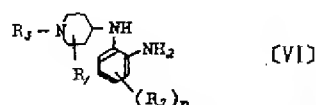
(式中 $R_1$ 、 $R_2$ および $n$ は前記と同義であり、 $R_3$ はアミノ基の保護基である)で示される化合物にジメチル-N-シアノジチオイミノカ

ンゾイルなど)、アルキルオキシカルボニル基(例えばtert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、トシル基などがあげられる。

最後に化合物〔V〕をアミノ基の保護基を脱離するために通常用いられる反応に服せしめて化合物〔Ⅱ-1〕に変換する。保護基 $R_2$ がアルキルオキシカルボニル基の場合を選んで脱離法を説明すると、該保護基の脱離は化合物〔V〕を酢酸エチル、ジオキサンなどの溶媒中の塩化水素、トリフルオロ酢酸などで加水分解することによつてなされる。

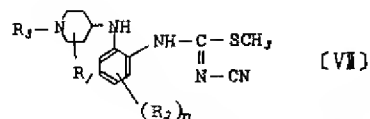
Ⅱ) 式〔Ⅱ〕における $\kappa=0$ の場合(化合物〔Ⅱ-2〕とする)

式〔VI〕



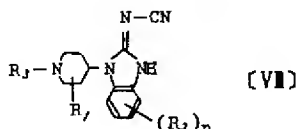
(式中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $n$ は前記と同義である。)であらわされる0-フェニレンジア

ミン誘導体とジメチル-N-シアノジチオイ  
ミノカルボネートとを反応させることによつ  
て式〔VII〕



(式中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $n$  は前記と同義で  
ある。)

であらわされる化合物を製造する。当反応は  
 $n=1$  の場合で述べたのと同条件下に行な  
うことができる。次に式〔VII〕であらわされ  
る化合物を不活性溶媒中金属イオンの存在  
下閉環反応させることによつて式〔VIII〕



(式中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $n$  は前記と同義で  
ある。)

であらわされる化合物を製造する。金属イ

オンとして適当であるものは  $Hg^{2+}$ 、 $Ag^+$  など  
である。 $Hg^{2+}$  を提供する化合物としては酢酸  
第二水銀、塩化第二水銀など、 $Ag^+$  を提供する  
化合物としては酢酸銀、トリフルオロ酢酸銀、  
フッ化ホウ素酸銀、メタンスルホン酸銀など  
が用いられる。反応温度は  $0 \sim 80^\circ C$  の間が  
好ましい。金属イオン濃度は化合物〔VII〕  
に対し等モル～1.2倍モル程度が適当である。  
反応は通常1分～2時間程度で終了する。  
反応溶媒はアルコール類(例えばメタノール、  
エタノール、イソプロパノール等)、クロロ  
ホルム、ジクロルメタン、ジオキサン等を用  
いることができる。化合物〔VI〕において  $R_3$   
(アミノ基の保護基)の例としては化合物  
〔IV〕におけると同様な基があげられる。  
最後に化合物〔VIII〕をアミノ基の保護基を脱  
離するために通常用いられる反応に服せしめ  
て化合物〔I-2〕に変換する。

化合物〔I〕および上記中間体の単離精製は  
有機合成化学の分野で一般に使用されている方

法、例えば濃縮、抽出、再結晶、クロマトグラ  
フィー等により行なうことができる。例えば化  
合物〔I〕は一般に結晶性が良好であるので反  
応終了液から溶媒を留去し、残渣を適当な溶媒  
から再結晶すればよい。化合物〔I〕の薬理的  
に許容できる酸付加塩は化合物〔I〕と適当な  
酸とを適当な溶媒(例えばエタノールなど)中  
で反応させることにより得ることができる。

次に化合物〔I〕の製造例を実施例に各中間  
体の製造例を参考例に示す。

#### 実施例1

参考例2で得られた4-(2-シアノイミノ  
-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-3-イ  
ル)ピペリジン塩酸塩2.4g、トリエチルアミ  
ン2.5gのメタノール50ml溶液にn-プロモ  
-3,4-メチレンジオキサセトフェノン1.74  
gを加えて室温下に一夜撹拌した。反応液を  
濃縮し、残渣に水10mlを加えて撹拌し生成し  
た結晶を回収した。結晶を水、エタノールで洗  
淨し、乾燥した。粗結晶をメタノール中から再

結晶し、1.9gの1-(3,4-メチレンジオキ  
シベンゾイルメチル)-4-(2-シアノイミ  
ノ-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-3-イ  
ル)ピペリジン(化合物番号1)を得た。

元素分析、 $C_{23}H_{23}N_5O_3$ として計算値、 $C=66.7$ 、  
 $H=5.55$ 、 $N=16.78$ 、実測値、 $C=66.09$ 、  
 $H=5.43$ 、 $N=16.63$

なお、元素分析以外の物性値は第1および第  
2表に示す通りである(他の実施例の目的化  
合物についても同様)。

#### 実施例2

実施例1で得られた生成物1.6gをエタノ  
ール30ml中に懸濁させ撹拌下に2.0gのソジ  
ウムボロハイドライドを1時間かかつて添加し  
た。添加後50℃に加熱して2時間反応させた。  
エタノールを減圧下に留去し、残渣に水10ml  
を加えて生成した結晶を回収した。結晶を水、  
エタノールで洗淨後乾燥した。粗結晶をクロロ  
ホルム、メタノール中から再結晶し1.23gの  
1-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)]

ー2-ハイドロキシエチル)ー4-(2-シアノイミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-3-イル)ピペリジン(化合物番号8)を得た。

元素分析、 $C_{23}H_{25}N_3O_3$ として計算値、C=65.85、H=6.01、N=14.70、実測値、C=65.77、H=6.02、N=14.61

#### 実施例3

参考例2で得られた4-(2-シアノイミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-3-イル)ピペリジン塩酸塩2.4g、トリエチルアミン2.5gのメタノール50ml溶液にω-ブromo-3,4,5-トリメトキシプロピオフェノン2.17gを添加し、室温下12時間反応させた。溶液を濃縮し残渣に水15mlを加えて攪拌し、遊離した結晶を採取した。結晶を水、エタノールの順で洗浄し、乾燥した。粗結晶をメタノール中から再結晶し1.4gの1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-オキソ-1-メチルエチル]ー4-(2-シアノイミノ-3,4-

ジヒドロ-1H-キナゾリン-3-イル)ピペリジン(化合物番号5)を得た。

元素分析値  $C_{24}H_{27}N_3O_6$ として計算値 C=65.39、H=6.54、N=14.67、実測値 C=65.31、H=6.58、N=14.42

#### 実施例4

実施例3で得られた生成物5.48gを30mlのエタノールに溶解した。ソジウムボロハイドライド1gを用いて実施例2と同様な条件下に反応させた。実施例2と同様な後処理を行なつて粗結晶を得た。粗結晶をメタノール中から再結晶して5.4gの1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ハイドロオキシ-1-メチルエチル]ー4-(2-シアノイミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-3-イル)ピペリジン(化合物番号12)を得た。

#### 実施例5

参考例5で得られた4-(2-シアノイミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン塩酸塩2.5g、トリエチルアミン2.75g

のメタノール20mlの溶液にω-ブromo-3,4-メチレンジオキシアセトフェノン1.9gを添加し室温下に12時間反応させた。溶液を濃縮し残渣に水20mlを加えて攪拌した。生成した結晶を採取し水洗した。結晶を水、エタノールで洗浄し乾燥した。粗結晶をメタノール中から再結晶し、1.8gの1-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-オキソ-エチル]ー4-(2-シアノイミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン(化合物番号6)を得た。

元素分析、 $C_{22}H_{22}N_4O_3$ として計算値 C=65.49、H=5.25、N=17.36、実測値 C=65.22、H=5.34、N=17.35

#### 実施例6

実施例5で得られた生成物7.5gのエタノール30ml懸濁液にソジウムボロハイドライド600mgを室温下に添加した。添加終了後反応液を濃縮し残渣に水を加えて遊離した結晶を採取、乾燥した。粗結晶をメタノール中から再結

晶して6.32gの1-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-ハイドロキシエチル]ー4-(2-シアノイミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン(化合物番号13)を得た。

元素分析、 $C_{22}H_{22}N_4O_3$ として計算値、C=65.17、H=5.72、N=17.28、実測値、C=65.24、H=5.62、N=17.13

#### 参考例1

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノイミノ-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-3-イル)ピペリジンの合成。

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-アミノフェニルメチルアミノ)ピペリジン28.0g、ジメチル-N-シアノジチオイミノカルボネート2g、ジアザビシクロウンデセン28g、ジオキサン150mlの溶液を63℃で10時間加熱した。その後冷却し、結晶を採取した。結晶を乾燥後メタノール中から再結晶し1.8gの1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノ

イミノ-3-4-ジヒドロ-1-H-キナゾリン-3-イル)ピペリジンを得た。

融点: 247~250℃

IR(KBr): 2300、1688~1680、1627、1585 $\text{cm}^{-1}$

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ として計算値、C=64.20、

H=7.07、N=12.71、実測値、C=64.43、

H=7.24、N=12.69

#### 参考例2

4-(2-シアノイミノ-3-4-ジヒドロ-1-H-キナゾリン-3-イル)ピペリジン塩酸塩の合成。

参考例1で得られた生成物1.30gをエチルアセテート100mlに懸濁させた。懸濁液を0℃に冷却しこのものの中に5%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  のエチルアセテート液60mlを1時間かかつて滴下した。滴下終了後さらに同温度で30分攪拌後反応液をろ過した。結晶をエチルアセテート20mlで3回洗浄し乾燥すると、4-(2-シアノイミノ-3-4-ジヒドロ-1-H-キナゾリン-3-イル)ピペリジン塩酸塩が9.9g得られた。

200、50ml、溶出剤  $\text{CHCl}_3$ )に通着して精製した。留出液を濃縮し、残渣の結晶をエタノール中から再結し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-(メチルチオシアノイミノ)メチル)アミノアニリン]ピペリジン0.6gを得た。

融点: 169~171℃

IR(KBr): 2201、1695、1690、1605、1575 $\text{cm}^{-1}$

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として計算値、C=58.59、

H=6.99、N=12.98、実測値、C=58.81、

H=7.08、N=12.00

#### 参考例4

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノイミノ-1-H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンの合成。

参考例3と同様の操作で得られる生成物2.48gをメタノール22mlに懸濁させておき、このものに酢酸第2水銀2.1gを添加して室温下に1時間攪拌して反応させた。反応後メタノール

融点: 260~262℃(分解)

IR(KBr): 2300、1623、1588 $\text{cm}^{-1}$

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{C}_6\text{N}_5$ として計算値、C=57.63、

H=6.22、N=24.00、実測値、C=57.61、

H=6.33、N=23.87

#### 参考例5

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-(メチルチオシアノイミノ)メチル)アミノアニリン]ピペリジンの合成。

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-アミノアニリン)ピペリジン1.0g、ジメチル-N-シアノジチオイミノカルボネート1.0g、シアザビシクロウンデセン1.2g、ジオキササン50mlの溶液を7時間、80℃に加熱した。

減圧でジオキササンを留去し残渣に水、酢酸エテルを加えて振り、有機層を分液した。有機層を0.6N塩酸水(10ml)で4回洗浄した。さらに有機層を飽和重炭酸ナトリウム水、水で洗浄後乾燥した。酢酸エテルを減圧で留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Wako gel Q-

を留去し、残渣にクロロホルム30mlを加えた。クロロホルム溶液を0.32Nの塩酸水(10ml)で4回洗浄した。さらにクロロホルム溶液を飽和食塩水10mlで4回洗浄後乾燥した。クロロホルムを留去後残渣の結晶をエタノール中から再結晶して1.88gの1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-シアノイミノ-1-H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンを得た。

融点: 242~243℃

IR(KBr): 2198、1697~1690、1633、1613 $\text{cm}^{-1}$

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ として計算値、C=63.32、

H=6.79、N=20.52、実測値、C=63.47、

H=6.89、N=20.47

#### 参考例5

4-(2-シアノイミノ-1-H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン塩酸塩の合成。

参考例4と同様の操作で得られた生成物1.8gを酢酸エテル530mlに懸濁させた。懸濁液に5%  $\text{HCl}$  酢酸エテル溶液180mlを室温下に30分滴下した。2時間攪拌を行なった後、反

応液を通過した。結晶を酢酸エチル20mlで5回洗浄後乾燥した。4-(2-シアノイミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン塩酸塩1.33gが得られた。

融点: 273~276℃(分解)

IR(KBr): 2195, 1630, 1601 $\text{cm}^{-1}$

元素分析:  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{CN}_2$ として計算値、C=56.22、

H=5.81、N=21.21、実測値、C=56.43、

H=5.97、N=20.98

特許出願人(102)協和醗酵工業株式会社

代表者 木下祝郎

手続補正書

昭和55年6月13日

特許庁長官 殿

#### 1. 事件の表示

昭和55年特許願第66532号

#### 2. 発明の名称

新規なピペリジン誘導体

#### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 100

住所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

名称 (102)協和醗酵工業株式会社

(TEL: 03-201-7211内線253)

代表者 木下祝郎

#### 4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

#### 5. 補正の内容

- (1) 10頁第2表の化合物番号9の化合物の物性値において、「3.90」のあとに「44」

#### 第1頁の続き

⑨Int. Cl.<sup>3</sup>

(C 07 D 405/14

211/00

235/00

317/00)

(C 07 D 405/14

211/00

239/00

317/00)

識別記号

庁内整理番号

⑩発明者 小場瀬宏之

町田市中町3-9-9 協和アパート

⑪発明者 中溝喜博

町田市本町田1704の23

⑫発明者 久保和博

静岡県田方郡修善寺町柏久保625の11

⑬発明者 粕谷豊

川崎市幸区小向西町1の61

を挿入する。

- (2) 18頁8行の「アルキルオキシカルボニル基」を「tert-ブトキシカルボニル基」に訂正する。

- (3) 18頁11-12行の「などで加水分解することによつてなされる。」を「などで処理することによつてなされる。」に訂正する。

- (4) 25頁7-8行の「1-[2-3,4-メチレンジオキシフェニル)」を「1-[2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)」に訂正する。



## 手 続 補 正 書

昭和56年5月22日

特 許 庁 長 官 殿

## 1. 事件の表示

昭和55年特許願第66532号

## 2. 発明の名称

新規なビペリジン誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 100

住 所 東京都千代田区大手町一丁目4番1号

名 称 (102) 協和薬業工業株式会社

(TEL:03-201-7211 内線253)

代表者 木 下 祝 郎

## 4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 5. 補正の内容

- (1) 3 / 頁 9 行のあとに次の参考例を追加する：

懸濁している)、液のpHを1.0に調整した。遊離した油状物をエチルエーテル(300 ml×3回)で抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し(200 ml×3回)乾燥した。エチルエーテルを留去すると4.1/8の標記化合物が得られた。

IR(Neat): 1680~1688, 1520

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.45(t-butyl),4.07(-NHCH<sub>2</sub>-)

該標記化合物を一部分析用にシウウ酸塩に誘導した。シウウ酸塩はイソプロパノール中から再結晶した。

標記化合物のシウウ酸塩の物性：

融 点 : 194~195℃

元素分析、C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>として計算値、C=53.64, H=6.40, N=9.88, 実測値、C=53.60, H=6.65, N=9.81

## 参考例 7

1 - tert - ブトオキシカルボニル - 4 -  
- (2 - ニトロフェニルメチルアミノ) ビ

## 参考例 6

1 - tert - ブトオキシカルボニル - 4 -  
(2 - ニトロ) エニルメチルアミノ) ビペリ  
ジンの合成。

1 - tert - ブトオキシカルボニル - 4 -  
アミノビペリジン3.6/8、2 - ニトロベン  
ズアルデヒド27.38、メタノール100 ml  
の溶液を室温で1時間攪拌した。その後6.8  
8のソジウムボロハイドライドを1時間か  
つて加えた。その後2時間室温で攪拌した後、  
減圧で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルと  
水とを加えて攪拌し有機層を分液した。酢酸  
エチル層を2回飽和食塩水で洗浄後乾燥した。  
酢酸エチルを留去すると6.048の残渣が油  
状物として得られた。このものを150 mlの  
イソプロパノールに溶解し溶液にシウウ酸・  
2水和物2.28を加えて攪拌した。結晶をろ  
過しイソプロパノールで洗浄した。乾燥する  
と6.1/8の標記化合物のシウウ酸塩が得ら  
れた。該シウウ酸塩を水2.6に溶解し(一部

ベリジン4.08、エタノール100 ml、メタ  
ノール60 ml、パラジウム・カーボン48の  
混合物を室温で40-45 psiで水素雰囲気  
下に振盪した。放熱を識別し溶液を濃縮して  
油状残渣3.5/8を得た。このものをn-ヘ  
キサンで結晶化させ2.838の粗結晶を得た。  
該粗結晶はそのまま次の反応に用いることが  
できるが一部n-ヘキサン中から分析用に再  
結晶した。

融 点 : 79~81℃

IR(KBr): 1520 cm<sup>-1</sup>の吸収消失

元素分析、C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>として計算値、C=  
66.85, H=8.91, N=13.76, 実測値、C=  
66.99, H=8.99, N=13.71

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—122342

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和56年(1981)9月25日

C 07 C 127/26

6556—4H

147/14

7162—4H

149/437

7162—4H

C 07 D 333/22

6580—4C

発明の数 3

審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ フェニルイソウレア誘導体およびその製法

⑯ 発明者 ロバート・リー・ウエブ

⑰ 特 願 昭56—13716

アメリカ合衆国ペンシルベニア

⑱ 出 願 昭56(1981)1月31日

州19380ウエスト・チエスター

優先権主張 ⑲ 1980年1月31日 ⑳ 米国(US)

・ノース・ペロニカ・ロード51

㉑ 117158

2番

㉒ 発明者 クリフオード・ステイーブン・

㉓ 出 願 人 スミスクライン・コーポレイシ

ラボウ

ョン

アメリカ合衆国ペンシルベニア

アメリカ合衆国ペンシルベニア

州19104フィラデルフィア・ア

州19101フィラデルフィア・ス

パートメント102チエスター・

ブリング・ガードン・ストリー

アベニュー4207番

ト1500番

㉔ 代理人 弁理士 青山葆

外 2 名

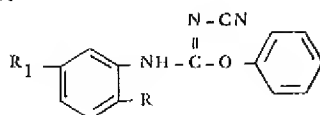
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

フェニルイソウレア誘導体およびその製法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 式:



(式中、R はアミノまたはヒドロキシ; R<sub>1</sub> は水素、アセチル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルチオ、フェニルオキシ、フェニルスルフィニル、シクロヘキシルチオ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルスルフィニルまたはチエニルカルボニルを意味する)

で示される化合物。

(2) R がアミノである前記第(1)項の化合物。

(3) R がアミノで、R<sub>1</sub> がプロピルチオ、n-ブチル、フェニルチオ、フェニルスルフィニルまたはプロポキシである前記第(2)項の化合物。

(1)

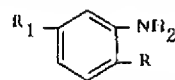
(4) R がアミノで、R<sub>1</sub> がプロピルチオである前記第(3)項の化合物。

(5) R がアミノで、R<sub>1</sub> がフェニルチオである前記第(3)項の化合物。

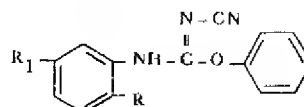
(6) R がアミノで、R<sub>1</sub> がフェニルスルフィニルである前記第(3)項の化合物。

(7) R がアミノで、R<sub>1</sub> がプロポキシである前記第(3)項の化合物。

(8) N-シアノジフェノキシイミノカーボネートを、反応体が可溶性有機溶媒中、約 0℃ ~ 室温で反応が完了するまで式:

(式中、R および R<sub>1</sub> は後記と同じである)

で示される化合物と反応させることを特徴とする式:



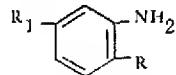
(式中、R はアミノまたはヒドロキシ; R<sub>1</sub> は水素、アセチル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコ

(2)

キシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニルチオ、フェニルオキシ、フェニルスルフィニル、シクロヘキシルチオ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルスルフィニルまたはチエニルカルボニルを意味する)

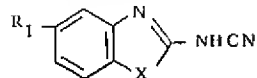
で示される化合物の製法。

(9) N-シアノジフェノキシイミノカーボネートを、反応体が可溶な有機溶媒中、還流温度で反応が完了するまで式：



(式中、R<sub>1</sub>は後記と同じ；Rはヒドロキシまたはアミノを意味する)

で示される化合物と反応させることを特徴とする式：



(式中、Xは-O-または-NH-；R<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、アセチル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィ

(3)

塩素)、炭素数1～6の低級アルキル(例えば、メチル、エチルまたはn-ブチル)、炭素数1～6の低級アルコキシ(例えば、メトキシまたはプロポキシ)、炭素数1～6の低級アルキルチオ(例えば、メチルチオまたはn-プロピルチオ)、炭素数1～6の低級アルキルスルフィニル(例えば、n-プロピルスルフィニル)、フェニルチオ、フェニルオキシ、フェニルスルフィニル、シクロヘキシルチオ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルスルフィニル、アセチルまたはチエニルカルボニルを意味する)

で示される。

本発明の下位群の化合物として、Rがアミノで、R<sub>1</sub>がプロピルチオ、n-ブチル、フェニルチオ、フェニルスルフィニルまたはn-プロポキシの式(I)の化合物が挙げられる。

本発明の化合物はつぎの経路に従って製造される。

(5)

ニル、フェニルチオ、フェニルオキシ、フェニルスルフィニル、シクロヘキシルチオ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルスルフィニルまたはチエニルカルボニルを意味する)

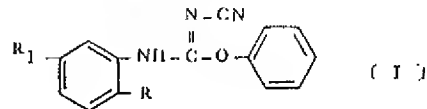
で示される化合物の製法。

反応温度が80～100℃である前記第(9)項の製法。

### 3.発明の詳細な説明

本発明はフェニルイソウレア誘導体、さらに詳しくは、駆虫作用を有する2-シアナミドおよび2-カルボメトキシアミノベンズイミダゾールおよびベンズオキサゾールの製造用中間体として有用なN-フェニル-N'-シアノ-O-フェニルイソウレア、およびその製法に関する。

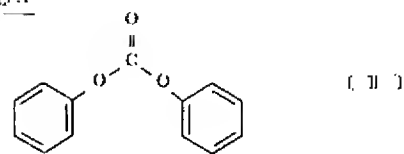
本発明の化合物は式：



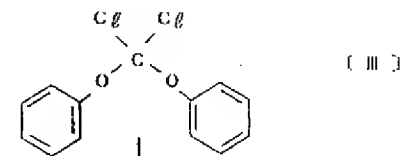
(式中、Rはアミノまたはヒドロキシ；R<sub>1</sub>は水素、ハロゲン(例えば、フッ素、臭素、ヨウ素または

(4)

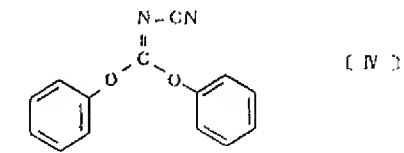
#### 反応A



(II)

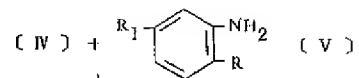


(III)

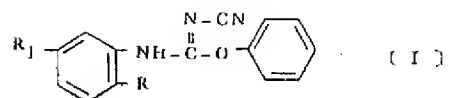


(IV)

#### 反応B



(V)



(I)

(6)

(式中、 $R_1$ および $R$ は前記と同じである)

反応Bにおける一方の出発物質であるN-シアノジフェノキシイミドカーボネート(IV)は一連の反応Aに従って都合よく製造される。すなわち、ジフェニルカーボネート(II)を150~160℃で五塩化リンと反応させて1,1-ジクロロ-1,1-ジフェノキシメタン(III)を形成させ、ついで、これを、不活性有機溶媒中、80℃以下、好ましくは室温でシアナミドと反応させる。

このN-シアノジフェノキシイミドカーボネート(IV)を上記の反応Bに示すごとく、置換オ-フェニレンジアミンまたはオ-アミノフェノール(V)と反応させて本発明の化合物を形成させる。好ましくは、この反応は、反応体が可溶性、かつ、反応条件下で不活性な有機溶媒、例えば、好ましくはメタノール、エタノールまたはイソプロパノールのような低級アルカノール中、当量モルの反応体を用いて行なう。溶媒として、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミ

(7)

ドを環化し、式(VI)の2-シアナミドベンズイミダゾールまたはベンズオキサゾールを形成させることが望まれる場合もある。この反応は、とともに反応溶媒として沸点100℃以下のものを用いた場合には反応混合液の還流温度またはより高い沸点のものを用いた場合は80~100℃できわめて容易に進行する。

式(VI)の化合物はそれ自体最終目的物としての有用性を有するが、主として中間体化合物としての有用性を有する。該化合物をメタノール性塩化水素中で加熱還流すると、駆虫剤である対応する2-カルボメトキシアミノベンズイミダゾールまたは2-カルボメトキシアミノベンズオキサゾールが得られる。

式(V)の置換または非置換のオ-フェニレンジアミンおよびオ-アミノフェノールは公知である。

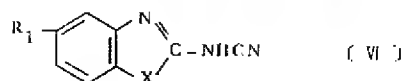
つぎに実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

#### 製造例A

またはジメチルスルホキシドを用いることもできる。

通常、この反応は室温またはそれ以下、0℃までの温度で0.25~2時間のような短時間、場合により、12~24時間、反応が完了するまで行なわれる。反応の進行はガスクロマトグラフィーまたはペーパークロマトグラフィーのような通常の分析法によって追跡できる。

室温より高い温度のような、より激しい反応条件では、式(I)の化合物は系内で環化を起し、式：



(式中、 $R_1$ は式(I)におけると同じ；Xはオキシ(-O-)またはアザ(-NH-)を意味する)で示される2-シアナミドベンズイミダゾールまたはベンズオキサゾールを形成しうる。

式(I)のN-フェニル-N'-シアノ-O-フェニルイソウレアを単離せず、反応を続け、フェノールの二次分子を脱離させて式(I)のイソウ

(8)

ジフェニルカーボネート1.0kg(4.67モル)を溶解し、150℃に加熱する。温度を110℃以上に保ちながら、五塩化リン1.1kg(5.36モル)を少しずつ加える。反応混合物を160℃で加熱し、オキシ塩化リンを留去しながらこの温度を24時間保持する。24時間後、温度を200℃まで上昇させ、15分間保持する。反応混合物を冷却する。過剰のオキシ塩化リンおよび五塩化リンを減圧留去する。残った液体を125~135℃/1mmHgで蒸留して1,1-ジクロロ-1,1-ジフェノキシメタン(III)1.2kg(96%)を得る。これはガスクロマトグラフィーによる分析で純度85%であつた。この物質はつぎの反応に用いるに充分な純度を有している。この試料を再蒸留し、冷却すると、白色固体が得られる。融点42~44℃。

シアナミド1.65g(3.9モル)の酢酸エチル600ml中溶液を、温度が80℃以上にならないような速度で1,1-ジクロロ-1,1-ジフェノキシメタン4.67g(1.75モル)の酢酸エチル6

(9)

004

0.0 ml 中溶液に加える。室温で3.5時間攪拌後、沈澱を濾別し、酢酸エチル200 ml で洗浄する。この固体を一夜風乾し、水2ℓでスラリー化する。固体炭酸ナトリウムを加えてpHを7.5～8.0に調整する。懸濁液を濾過し、水洗する。真空乾燥後、N-シアノジフェノキシイミドカーボネート37.8 g (91%)を得る。融点156～158℃。

IR (ヌジヨール):  $2140\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ),  $1670\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}$ )

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.0～7.6 (m, 芳香環)

元素分析、 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  として、  
計算値(%): C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76

$\text{M}^+ 238$

実測値(%): C, 70.36; H, 4.23; N, 11.83

$\text{M}^+ 238$

#### 実施例 1

フェニレンジアミン2.16 g (0.02モル)をイソプロパノール40 ml に溶解し、N-シアノジフェノキシイミドカーボネート4.76 g (0.02モル)を加える。室温で30分間攪拌し、白色沈

03

る。融点278℃(分解)。

#### 実施例 3

4-クロロ-*o*-フェニレンジアミン2.86 g (0.02モル)をイソプロパノール60 ml に溶解し、攪拌しながらN-シアノジフェノキシイミドカーボネート4.76 g (0.02モル)を加える。12時間攪拌後、沈澱を濾別し、イソプロパノール10 ml で洗浄し、乾燥してN-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-N'-シアノ-*o*-フェニルイソウレア2.3 g (80%)を得る。融点265℃(分解)。

IR (ヌジヨール):  $2200\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.0～7.45 (m, 芳香環)

元素分析、 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$  として、  
計算値(%): C, 58.58; H, 3.86; N, 19.52

$\text{Cl}$ , 12.35;  $\text{M}^+ 287$

実測値(%): C, 58.65; H, 3.92; N, 19.45

$\text{Cl}$ , 12.42;  $\text{M}^+ 287$

#### 実施例 4

酸を集め、イソプロパノール15 ml で洗浄し、乾燥してN-(2-アミノフェニル)-N'-シアノ-*o*-フェニルイソウレア4.42 g (88%)を得る。融点234～235℃(分解)。

IR (ヌジヨール):  $2200\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.5～7.5 (m, 芳香環)

元素分析、 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$  として、

計算値(%): C, 66.65; H, 4.79; N, 22.21

$\text{M}^+ 252$

実測値(%): C, 66.99; H, 4.71; N, 21.98

$\text{M}^+ 252$

#### 実施例 2

N-シアノジフェノキシイミドカーボネート4.76 g (0.02モル)およびフェニレンジアミン2.16 g (0.02モル)のイソプロパノール40 ml 中懸濁液を1時間加熱還流する蒸発させて容量を10 ml に減じ、生じた沈澱を濾別する。冷イソプロパノール5 ml で洗浄し、乾燥して2-シアナミドベンズイミダゾール2.90 g (92%)を得

04

N-シアノジフェノキシイミドカーボネート4.76 g (0.02モル)および4-クロロ-*o*-フェニレンジアミン2.86 g (0.02モル)のイソプロパノール60 ml 中混合液を15時間加熱還流する。容量を20 ml まで減じ、沈澱を集め、アセトン10 ml およびイソプロパノール10 ml で洗浄し、乾燥して2-シアナミド-5-クロロベンズイミダゾール3.4 g (88%)を得る。融点>300℃。

IR (ヌジヨール):  $2190\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ )

$^1\text{Hnmr}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.0～7.3 (m, 芳香環)

元素分析、 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_4$  として、

計算値(%): C, 49.87; H, 2.62; N, 18.41

$\text{Cl}$ , 29.09;  $\text{M}^+ 192$

実測値(%): C, 49.65; H, 2.90; N, 18.25

$\text{Cl}$ , 29.29;  $\text{M}^+ 192$

この2-シアナミドベンズイミダゾール1 g を50 ml のメタノール性塩化水素に溶解する。反応混合液を5時間加熱還流して5-クロロ-2-カ

ルボメトキシアミノベンズイミダゾールを得る。

#### 実施例 5

N-シアノジフェニルイミドカーボネート 2.4 g (0.1 モル) および O-アミノフェノール 1.0 g (0.1 モル) のイソプロパノール 150 ml 中スラリーを室温で 1 時間攪拌する。反応混合液の少量をとり、蒸発させて N-(2-ヒドロキシフェニル)-N'-シアノ-O-フェニルイソウレアを得る。残りの溶液を濾過し、濾液を 10 分間加熱還流させる。冷却して生じた結晶を濾別し、乾燥して 2-シアナミドベンズオキサゾール 1.18 g (74%) を得る。融点 175°C、アセトニトリルから再結晶させた試料の融点 186~188°C。

IR (ヌジヨール) :  $2195\text{ cm}^{-1}$  (C≡N)

元素分析、 $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$  として、

計算値(%): C, 60.38; H, 3.17; N, 26.40  
M<sup>+</sup> 159

実測値(%): C, 60.14; H, 3.09; N, 26.65  
M<sup>+</sup> 159

09

#### 実施例 6

N-シアノジフェノキシイミドカーボネート 2.4 g (0.01 モル) および 4-プロピルチオ-O-フェニレンジアミン 1.9 g (0.01 モル) のエタノール中混合液を室温で 0.5 時間攪拌する。混合液を濾過して N-(2-アミノ-5-プロピルチオフェニル)-N'-シアノ-O-フェニルイソウレアを得る。この化合物 2 g をメタノール中で 6 時間加熱還流する。反応混合液に塩化水素を吹き込み、さらに還流する。前記と同様に処理して駆虫剤として有用な 5-プロピルチオ-2-カルボメトキシアミノベンズイミダゾールを得る。

特許出願人 スミスクライン・コーポレーション

代理人 井野士 青山 保 ほか 2 名

06